



**FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE COIMBRA**

**MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA – TRABALHO FINAL**

**FERNANDO EMANUEL DIAS FRANCISCO**

***ÁCIDO ÚRICO, SUBSTÂNCIA NEUROPROTETORA EM DOENTES  
COM AVC ISQUÉMICO AGUDO***

ARTIGO CIENTÍFICO

ÁREA CIENTÍFICA DE NEUROLOGIA

Trabalho realizado sob a orientação de:  
DR. JOSÉ MANUEL PIRES BEATO COELHO

MARÇO/2018



**ÁCIDO ÚRICO, SUBSTÂNCIA NEUROPROTETORA EM DOENTES COM  
AVC ISQUÉMICO AGUDO**

TRABALHO FINAL DO 6º ANO MÉDICO COM VISTA À ATRIBUIÇÃO DO GRAU DE MESTRE  
NO ÂMBITO DO CICLO DE ESTUDOS DE MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA

Fernando Emanuel Dias Francisco

2012153710

Faculdade de Medicina, Universidade de Coimbra, Portugal

Fernandodias93fmuc@gmail.com

José Manuel Pires Beato Coelho

Serviço de Neurologia, Centro Hospitalar Universitário de Coimbra, Portugal

Faculdade de Medicina, Universidade de Coimbra, Portugal

jmcoelho87@gmail.com

Coimbra, Março de 2018

## Índice

Lista de Acrónimos.....	3
Resumo.....	4
Palavras-Chave.....	5
Abstract.....	6
Keywords.....	7
1. Introdução.....	8
1.1. Objetivos.....	9
2. Métodos.....	9
2.1. População.....	9
2.2. Variáveis clínicas.....	10
2.3. Análise estatística.....	11
3. Resultados.....	12
3.1. Doentes incluídos no estudo.....	12
3.2. Caracterização da população.....	12
3.3. Preditores de <i>outcome</i> funcional.....	13
3.4. Correlação com melhor <i>outcome</i> funcional aos 3 meses.....	14
3.5. Preditores de melhoria precoce, excluindo os doentes sem melhoria.....	14
3.6. Preditores de melhoria tardia, excluindo doentes que tenham apresentado melhoria precoce e que não tenham tido recanalização.....	15
3.7. Fatores potencialmente influenciadores da concentração plasmática de ácido úrico.....	16
4. Discussão.....	17
4.1. Limitações do estudo.....	20

5. Conclusão.....	20
Agradecimentos.....	22
Referências.....	23

## **Lista de Acrónimos**

AVC – Acidente Vascular Cerebral

CHUC – Centro Hospitalar Universitário de Coimbra

DM – Diabetes *Mellitus*

FA – Fibrilhação Auricular

HTA – Hipertensão Arterial

ICC – Insuficiência Cardíaca Congestiva

IMC – Índice de Massa Corporal

mRS – *modified Rankin Scale*

NIHSS – *National Institute of Health Stroke Scale*

rtPA – *Recombinant tissue plasminogen activator*

TOAST - *Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment*

## Resumo

**Título:** Ácido úrico, substância neuroprotetora em doentes com AVC isquémico agudo.

**Introdução:** Existem dúvidas quanto ao efeito do ácido úrico em contexto de AVC agudo com vários estudos contrários. Recentemente, tem-se apontado para uma influência positiva na evolução clínica dos doentes. Face à descrição dos seus efeitos antioxidantes, acredita-se que os níveis de ácido úrico sérico podem ser determinantes na conservação da funcionalidade do parênquima cerebral em sofrimento.

**Objetivos:** Avaliar os níveis de ácido úrico sérico (mg/dL) na fase aguda e o seu efeito na evolução funcional aos 3 meses pós-evento. Relacionar os níveis de ácido úrico sérico e evolução clínica com os diferentes fatores de risco.

**Metodologia:** Estudo de coorte retrospectivo de doentes com AVC isquémico agudo submetidos a terapêutica de revascularização com fibrinólise endovenosa, no Centro Hospitalar da Universidade de Coimbra (CHUC), respeitantes aos anos 2009-2016. Fez-se o registo dos diferentes fatores de risco vascular, bem como, do score na *National Institute of Health Stroke Scale* (NIHSS) à entrada e às 24h. Avaliou-se, aos 3 meses, o valor da *modified Rankin Scale* (mRS). Avaliou-se, por fim, que variáveis estavam em relação com o prognóstico funcional dos doentes.

**Resultados:** Foram estudados 779 doentes, dos quais, 46.6% eram do sexo masculino com idade média de  $73.2 \pm 11.8$  anos. O NIHSS médio de entrada foi de  $14.98 \pm 6.92$  pontos e a concentração média de ácido úrico plasmático foi de  $5.8 \pm 1.9$  mg/dL. Verificou-se que o

ácido úrico sérico parece estar relacionado com o *outcome* funcional após AVC isquémico agudo ( $p = 0.008$ ), sendo que valores mais baixos se relacionam com melhor prognóstico. No entanto, não parece haver efeito do ácido úrico sobre a melhoria precoce em doentes recanalizados em 6 horas ( $p = 0.937$ ) nem como preditor de melhoria tardia ( $p=0.093$ ). pela presença de fatores de risco vascular, como hipertensão arterial e fibrilhação auricular. A análise multivariada revelou que o ácido úrico não é um fator independente de prognóstico funcional, estando sim na dependência de fatores de risco vasculares como a HTA.

Conclusão: Na população estudada, a concentração plasmática de ácido úrico não é um fator independente do *outcome* funcional de doentes submetidos a terapêutica com rtPA após AVC isquémico agudo. O nosso estudo indica uma relação com factores de risco vasculares como é o caso da hipertensão arterial ( $p<0.001$ ).

### **Palavras-Chave**

Ácido úrico; neurologia; vascular; acidentes vasculares cerebrais; efeito antioxidante; AVC isquémico agudo; melhoria precoce; melhoria tardia.

## Abstract

Title: Uric acid, neuroprotective substance in patients with acute ischemic stroke.

Introduction: The effect of uric acid regarding ischemic stroke is still uncertain and various studies are in disagreement. Recently, it has been suggested to have a positive influence in patients' clinical evolution. Due to its anti-oxidant effects, it is believed serum uric acid levels may be fundamental in the functional preservation of suffering cerebral tissue.

Objectives: To evaluate uric acid levels (mg/dL) in the acute phase and its effect on the clinical evolution after 3 months post-event. To relate uric acid levels and clinical evolution with different risk factors.

Methodology: Retrospective cohort study of patients with ischemic acute stroke, submitted to endovenous fibrinolytic recanalization therapy in Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra between the years of 2009 and 2016. Patients' *National Institute of Health Stroke Scale* (NIHSS) values of admittance and after 24h have been registered. Their *modified Rankin Scale* (mRS) after 3 months have also been evaluated. At last, it was registered which variables related to patients' functional prognosis.

Results: Studied patients: 779; 46.6% were male with a mean age of  $73.2 \pm 11.8$  years. The mean NIHSS of admittance was  $14.98 \pm 6.92$  points and the mean serum uric acid concentration was  $5.8 \pm 1.9$  mg/dL. Serum uric acid appears to be related to the functional outcome after acute ischemic stroke ( $p = 0.008$ ), being a good clinical predictor. Although



there seems to be no effect of uric acid on early recovery of patients who have been submitted to recanalization therapy in 6 hours ( $p = 0.937$ ) neither in the late recovery patients ( $p=0.093$ ). of vascular risk factors such as arterial hypertension and atrial fibrillation. The multivariate analysis revealed that uric acid is not an independent predictor of functional outcome, but it's under the dependence of several vascular risk factors such as arterial hypertension ( $p<0.001$ ).

**Conclusion:** In the studied population, serum uric acid concentration is not an independent factor to predict functional outcome in patients submitted to therapy with rtPA after acute ischemic stroke. Our study points to a relation with vascular risk factors such as arterial hypertension.

### **Keywords**

Uric acid; neurology; vascular; cerebrovascular disorder; antioxidative effect; acute ischemic stroke; early recovery; late recovery.

## 1. Introdução

Um acidente vascular cerebral (AVC) constitui uma emergência médica, sendo a principal causa de morbilidade e mortalidade em Portugal. Subdivide-se em dois tipos de AVCs: isquémico e hemorrágico. O AVC isquémico corresponde a cerca de 87% dos casos. (3) Segundo a Organização Mundial de Saúde, um AVC é definido como um síndrome clínico que consiste no rápido desenvolvimento de sinais focais que se devem a uma perturbação da função cerebral que dura mais de 24h ou que leva a morte sem outra causa aparente que não de origem vascular. (2,3) As etiologias habituais dos AVCs isquémicos são representadas pela classificação TOAST, definindo os principais grupos etiológicos como a aterosclerose de grandes artérias, o cardioembolismo, a doença de pequenos vasos, as causas raras e a etiologia indeterminada. (2)

O ácido úrico é um produto importante do metabolismo das purinas e um antioxidante endógeno mais potente que as vitaminas C e E. (4) A sua concentração plasmática é, também, dez vezes superior a outros antioxidantes. (5) Ainda não se sabe que tipo de relação existe entre a concentração sérica de ácido úrico e a gravidade do AVC isquémico agudo nem se essa concentração é um fator de risco independente ou representativo de doença aterosclerótica (6), principalmente pela contraditoriedade de alguns estudos. Níveis elevados de ácido úrico relacionam-se com melhor resultado funcional em doentes com AVC isquémico agudo submetidos a rtPA. (7) No entanto, os níveis de ácido úrico estão, também, relacionados com a magnitude do enfarte, sendo, por isso, mais elevados em enfartes de maiores dimensões. (8) Adicionalmente, concluiu-se que níveis elevados de ácido úrico relacionam-se com melhor prognóstico em doentes submetidos a rtPA do género masculino, mas não do género feminino (9) e níveis muito

elevados ou muito baixos associam-se a pior prognóstico, em geral, cujos piores resultados são obtidos em mulheres com níveis elevados. (10)

Parece ter-se tornado essencial a necessidade de compreensão, de forma concreta, da relação entre a concentração sérica de ácido úrico endógeno e a evolução clínica de doentes com AVC isquémico agudo, após recanalização precoce. Caso haja uma relação substancial, o ácido úrico pode vir a ter um papel importante no tratamento para a recuperação precoce pós-evento isquémico agudo e para a manutenção da funcionalidade do parênquima cerebral em sofrimento, nos casos de recanalização tardia.

## **1.1. Objetivos**

Avaliar a relação entre a concentração plasmática de ácido úrico endógeno e o estado funcional de doentes com AVC isquémico agudo submetidos a terapêutica de revascularização com fibrinólise endovenosa.

## **2. Métodos**

### **2.1. População**

Neste estudo, foram incluídos todos os doentes com AVC isquémico agudo que foram admitidos na Unidade de AVC do Centro Hospitalar Universitário de Coimbra e submetidos a fibrinólise endovenosa, entre julho de 2009 e dezembro de 2016. Foram excluídos todos os doentes que fizeram terapêutica endovascular.

## 2.2. Variáveis clínicas

Foi realizada consulta do registo clínico prospetivo para obtenção de informações respeitantes aos doentes e aos respetivos fatores de risco vascular. Foi recolhida, também, informação acerca das seguintes variáveis: género, idade, glicémia, ácido úrico sérico, diabetes *mellitus* (DM) tipo 1 e tipo 2, coronariopatia, fibrilhação auricular (FA) (paroxística, permanente ou persistente), doença arterial, hipertensão arterial (HTA) (tensões arteriais persistentemente iguais ou superiores a 140/90 mmHg), insuficiência cardíaca congestiva (ICC), obesidade (índice de massa corporal (IMC) igual ou superior a 30), dislipidémia (valores plasmáticos anormais de triglicerídeos ou de colesterol de baixa ou elevada densidade), tabagismo (passado ou atual), alcoolismo (passado ou atual), etiologia do AVC. O valor de ácido úrico sérico foi colhido entre as 24h e as 72h após início da terapêutica, sendo a nível laboratorial considerado valor normal entre 2.6 e 6.0 mg/dL.

O estado funcional dos doentes à data de admissão foi avaliado segundo a *National Institute of Health Stroke Scale* (NIHSS), tratando-se de uma escala numérica que avalia a gravidade do AVC, sendo que valores mais elevados correspondem a maior gravidade (11, 12). A avaliação clínica aos 3 meses foi realizada com base na *modified Rankin Scale* (mRS): de 0 a 6, onde 0 corresponde a uma total ausência de sintomas ou sinais e 6 corresponde a morte (11, 13). A informação relativa aos *scores* de NIHSS e mRS foi obtida através dos registos realizados pelos médicos que trabalham na Unidade de AVC e que têm formação para uma correta aplicação das referidas escalas. Valores de mRS iguais ou inferiores a 2 classificaram os doentes como tendo um estado funcional favorável e valores iguais ou superiores a 3 correspondendo a um estado funcional desfavorável, ao fim de meses.

A recanalização foi avaliada entre as 6h e as 24h de evolução recorrendo à Ecografia-Doppler carotídeo-vertebral e transcraniana e/ou com recurso a angio-TC cervical e cerebral.

A melhoria clínica precoce foi considerada para reduções do *score* iguais ou superiores a 4 pontos ou um *score* de 0 da NIHSS às 24 horas após fibrinólise, relativamente aos valores à entrada. Consideramos uma melhoria tardia nos doentes em que não havendo melhoria tardia apresentaram aos 3 meses um mRS igual ou inferior a 2. O não preenchimento de nenhum destes critérios corresponde a doentes sem melhoria clínica.

### **2.3. Análise estatística**

Na análise univariada, foi utilizado o teste  $\chi^2$  para as variáveis categóricas e o teste *t Student* para as variáveis contínuas.

Os doentes foram agrupados de acordo com a melhoria clínica obtida após a fibrinólise: sem melhoria, com melhoria precoce e com melhoria tardia. Classificou-se, como melhoria precoce, uma diminuição igual ou superior a 4 pontos da NIHSS ao fim de 24 horas após fibrinólise e, como melhoria tardia, aqueles que não registando critérios para uma melhoria precoce apresentaram valores de mRS iguais ou inferiores a 2 aos 3 meses.

A nossa análise baseou-se em 3 cenários, nos quais, se avaliou a influência do ácido úrico em contexto de AVC isquémico agudo, em doentes submetidos a fibrinólise endovenosa.

1 – Avaliou-se, numa primeira fase, em toda a população do estudo.

2 – Selecionaram-se os doentes que apresentaram melhoria precoce ou tardia, excluindo-se os doentes sem melhoria. Neste caso pretendia-se verificar se o ácido úrico tem alguma influência nos doentes que apenas melhoram tardiamente.

3 – Num terceiro cenário, avaliaram-se somente os doentes que, tendo evidência de recanalização, ou não melhoraram ou melhoraram tardiamente.

As variáveis, que apresentaram relevância estatística na análise univariada, foram incluídas, posteriormente, na avaliação multivariada em que se usou um modelo de regressão multivariada binária.

Posteriormente, averiguou-se que variáveis se correlacionavam com a concentração plasmática de ácido úrico.

Foi definido como significância estatística  $p < 0,05$ .

### 3. Resultados

#### 3.1. Doentes incluídos no estudo

No período de tempo definido, um total de 779 doentes foi submetido a fibrinólise endovenosa com uso de alteplase.

#### 3.2. Caracterização da população

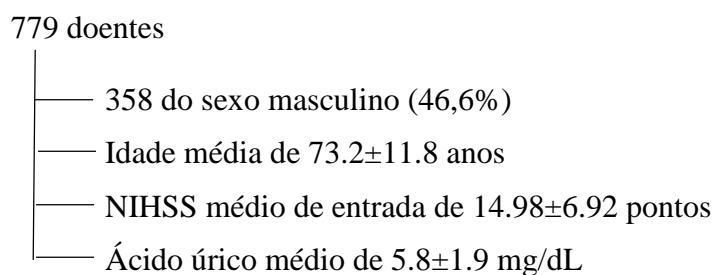


Figura 1. Esquema de representação da população estudada.

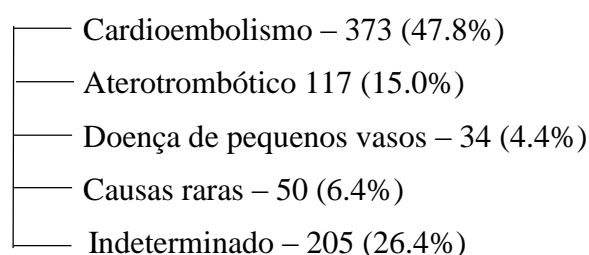


Figura 2. Distribuição das etiologias de AVC na população estudada à data de alta

### 3.3. Preditores do *outcome* funcional

Considerando toda a população estudada e com a definição de bom *outcome* funcional como sendo um mRS menor ou igual a 2.

Variável	Bom <i>outcome</i>	Mau <i>outcome</i>	Total	p
<b>Recanalização</b>	<b>209 (76.3%)</b>	<b>152 (38.2%)</b>	<b>361 (53.7%)</b>	<b>&lt;0.001</b>
DM	71 (23.0%)	123 (26.8%)	194 (25.3%)	0,237
<b>FA</b>	<b>116 (37.5%)</b>	<b>240 (52.3%)</b>	<b>356 (46.4%)</b>	<b>&lt;0.001</b>
coronariopatia	25 (8.1%)	41 (9.1%)	66 (8.7%)	0,695
<b>tabagismo</b>	<b>44 (14.2%)</b>	<b>33 (7.2%)</b>	<b>77 (10.0%)</b>	<b>0.002</b>
alcoolismo	28 (9.1%)	41 (8.9%)	69 (9.0%)	0.991
Doença arterial	12 (3.9%)	19 (4.3%)	31 (4.1%)	1.000
<b>HTA</b>	<b>197 (75.5%)</b>	<b>311 (83.6%)</b>	<b>508 (80.3%)</b>	<b>0.015</b>
Obesidade	40 (14.3%)	42 (10.5%)	82 (12.1%)	0.151
AP AVC	28 (10.8%)	57 (15,3%)	85 (13.4%)	0.123
Dislipidemia	174 (56.5%)	230 (50,4%)	404 (52.9%)	0.105
<b>G. masculino</b>	<b>124 (40.1%)</b>	<b>234 (50,9%)</b>	<b>358 (46.6%)</b>	<b>0.004</b>
<b>NIHSS entrada</b>	<b>11.05±5.760</b>	<b>17.57±6.415</b>	<b>14.98±6.92</b>	<b>0.019</b>
<b>Idade</b>	<b>70.02±12.08</b>	<b>76.38±10.91</b>	<b>73.2±11.8</b>	<b>0.076</b>
<b>Glicémia</b>	<b>126.72±44.21</b>	<b>137.36±56.72</b>	<b>133.2±52.5</b>	<b>0.002</b>
<b>Ácido Úrico</b>	<b>5.79±1.69</b>	<b>5.748±2.0643</b>	<b>5.8±1.9</b>	<b>0.008</b>

Tabela 1. Influência das variáveis estudadas sobre o *outcome* funcional. Os valores de *P* apresentados correspondem à análise univariada entre as múltiplas variáveis e o *outcome* funcional (com melhoria ou sem melhoria). Os resultados são apresentados como média ± DP ou *n* (%).

Abreviaturas: DM (Diabetes Mellitus), FA (fibrilhação auricular), HTA (hipertensão arterial), AP AVC (antecedentes patológicos de AVC, G (género).

### 3.4. Análise multivariada de correlação com melhor *outcome* funcional aos 3 meses

Realizou-se uma análise multivariada binária, considerando as variáveis com relevância estatística da análise univariada para bom *outcome* (recanalização, FA, tabagismo, HTA, género, idade, glicémia, ácido úrico sérico e NIHSS de entrada).

O ácido úrico não mostra relevância estatística, apresentando um  $p = 0.445$ .

As variáveis que mostraram ser preditores de bom *outcome* foram:

- NIHSS de entrada: OR:2.37, IC95%: 2.30-2.44,  $p < 0.001$ .
- Recanalização às 6h: OR: 55.62, IC95%: 14.32-430.01,  $p < 0.001$ .
- HTA: OR: 1.71, IC95%: 1.38-2.44,  $p = 0.013$ .

### 3.5. Preditores de melhoria precoce, excluindo os doentes sem melhoria

Variável	Melhoria Precoce	Melhoria Tardia	Total	p
<b>Recanalização</b>	<b>124 (82.7%)</b>	<b>94 (67.1%)</b>	<b>218 (75.2%)</b>	<b>0.003</b>
DM	35 (21.1%)	41 (24.6%)	76 (22.8%)	0.514
FA	72 (43.4%)	56 (33.5%)	128 (38.4%)	0.072
coronariopatia	14 (8.5%)	11 (6.6%)	25 (7.6%)	0.540
tabagismo	44 (14.5%)	5 (16.7%)	49 (14.7%)	0.787
alcoolismo	28 (9.2%)	3 (10.0%)	31 (9.3%)	0.750
Doença arterial	7 (4.3%)	6 (3.6%)	13 (4.0%)	0.784
HTA	124 (81.0%)	91 (71.7%)	215 (76.8%)	0.067
Obesidade	39 (14.2%)	1 (12.5%)	40 (14.1%)	1.000
AP AVC	19 (12.4%)	11 (8.7%)	30 (10.8%)	0.340
dislipidémia	101 (60.8%)	90 (54.2%)	191 (57.5%)	0.267
G. masculino	75 (45.2%)	63 (37.7%)	138 (41.4%)	0.183
<b>NIHSS entrada</b>	<b>13.28±5.75</b>	<b>9.68±5.57</b>	<b>11.5±5.9</b>	<b>0.557</b>
Idade	72.32±11.90	69.00±12.22	70.1±12.2	0.303
Glicémia	125.60±43.81	126.32±46.17	125.9±44.9	0.957
<b>Ácido Úrico</b>	<b>5.85±1.734</b>	<b>5.8012±1.73</b>	<b>5.8±1.7</b>	<b>0.937</b>

Tabela 2. Influência das variáveis estudadas sobre a melhoria precoce na população de doentes que apresentou melhoria funcional. Os valores de  $P$  apresentados correspondem à análise univariada entre as



múltiplas variáveis e o *outcome* funcional (melhoria precoce ou melhoria tardia). Os resultados são apresentados como média  $\pm$  DP ou *n* (%).

Abreviaturas: DM (Diabetes Mellitus), FA (fibrilhação auricular), HTA (hipertensão arterial), AP AVC (antecedentes patológicos de AVC, G (género).

### 3.6. Preditores de melhoria tardia, excluindo doentes que tenham apresentado melhoria precoce e que não tenham tido recanalização

Variável	Sem melhoria	Melhoria Tardia	Total	p
DM	41 (28.7%)	25 (26.6%)	66 (34.0%)	0.428
FA	75 (52.1%)	36 (38.3%)	101 (28.4%)	0.068
coronariopatia	16 (11.5%)	8 (8.6%)	24 (36.4%)	0.776
<b>tabagismo</b>	<b>9 (6.3%)</b>	<b>20 (21.3%)</b>	<b>29 (12.2%)</b>	<b>0.003</b>
alcoolismo	9 (6.3%)	6 (6.4%)	14 (5.8%)	0.252
Doença arterial	6 (4.3%)	5 (5.4%)	11 (35.5%)	0.740
<b>HTA</b>	<b>107 (85.6%)</b>	<b>64 (71.9%)</b>	<b>171 (33.7%)</b>	<b>0.049</b>
Obesidade	14 (10.5%)	13 (14.9%)	27 (12.3%)	0.645
AP AVC	20 (16.0%)	5 (5.7%)	25 (29.4%)	0.072
dislipidemia	73 (50.7%)	49 (52.7%)	121 (29.9%)	0.252
G. masculino	69 (47.9%)	31 (33.0%)	100 (27.9%)	0.074
<b>NIHSS entrada</b>	<b>16.06<math>\pm</math>6.63</b>	<b>9.12<math>\pm</math>5.30</b>	<b>12.9<math>\pm</math>6.4</b>	<b>0.001</b>
Idade	76.31 $\pm$ 9.94	67.31 $\pm$ 11.12	72.6 $\pm$ 11.3	0.273
<b>Glicémia</b>	<b>138.09<math>\pm</math>57.86</b>	<b>122.61<math>\pm</math>39.18</b>	<b>129.8<math>\pm</math>47.0</b>	<b>0.008</b>
<b>Ácido Úrico</b>	<b>5.94<math>\pm</math>2.21</b>	<b>5.61<math>\pm</math>1.71</b>	<b>5.8<math>\pm</math>1.9</b>	<b>0.093</b>

Tabela 3. Análise de variáveis que, potencialmente, predizem um bom *outcome* tardio, em doentes que recanalizaram às 6 horas e que apenas melhoraram tardiamente. Os valores de *P* apresentados correspondem à análise univariada entre as múltiplas variáveis e o *outcome* funcional (sem melhoria ou melhoria tardia). Os resultados são apresentados como média  $\pm$  DP ou *n* (%).

Abreviaturas: DM (Diabetes Mellitus), FA (fibrilhação auricular), HTA (hipertensão arterial), AP AVC (antecedentes patológicos de AVC, G (género).

### 3.7. Fatores potencialmente influenciadores da concentração plasmática de ácido úrico

Condição	Ácido úrico		p
	Sim	Não	
Gênero masc	5.66±2.06	5.85±1.79	<b>0.036</b>
<b>HTA</b>	<b>5.83±1.89</b>	<b>4.94±1.58</b>	<b>&lt;0.001</b>
<b>FA</b>	<b>6.13±1.94</b>	<b>5.45±1.83</b>	<b>&lt;0.001</b>
Tabagismo	5.73±1.68	5.75±1.94	0.943
Obesidade	6.28±2.29	5.66±2.1.90	0.064
AP AVC	5.87±2.32	5.62±1.80	0.287
DM	5.81±1.84	5.76±1.94	0.745
Coronariopatia	5.73±1.92	5.77±1.91	0.872
Dislipidemia	5.79±1.84	5.72±1.99	0.620
<b>ICC</b>	<b>6.59±2.14</b>	<b>5.51±1.82</b>	<b>&lt;0.001</b>

Tabela 4. Análise de fatores que podem influenciar a concentração plasmática de ácido úrico. Os valores de *P* apresentados correspondem à análise univariada entre as múltiplas variáveis e a concentração plasmática de ácido úrico. Os resultados são apresentados como média ± DP.

Abreviaturas: HTA (hipertensão arterial), FA (fibrilhação auricular), AP AVC (antecedentes patológicos de AVC), DM (Diabetes Mellitus) e ICC (insuficiência cardíaca congestiva diagnosticada antes do AVC).

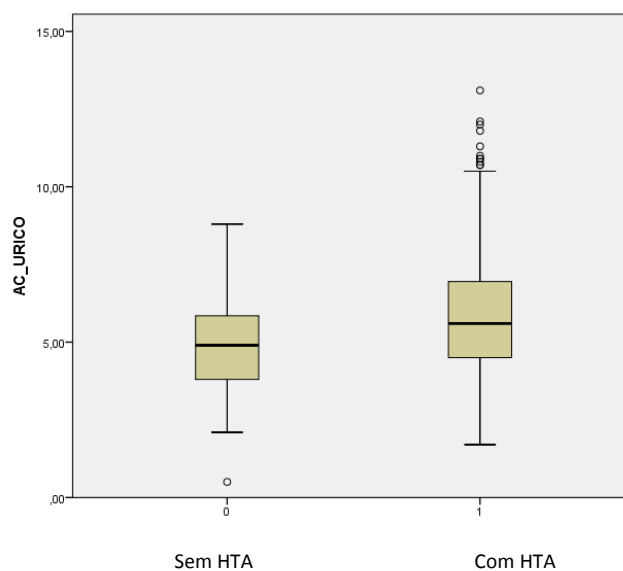


Figura 3. Gráfico com relação entre níveis séricos de ácido úrico e HTA

Variáveis	Ácido Úrico	
	Coeficiente	p
Idade	0.144	<0.001
NIHSS	-0.031	0.400
Glicémia	-0.019	0.604

Tabela 5 Correlação de Pearson

#### 4. Discussão

Este estudo teve, como objetivo principal, a avaliação do efeito entre a concentração de ácido úrico plasmático e o *outcome* funcional após AVC isquémico agudo, em doentes tratados com fibrinólise endovenosa. Foi estudada uma população de 779 doentes com uma média de idades de 73.2±11.8 anos.

Com os resultados obtidos neste estudo, podem ser tiradas algumas ilações importantes. Em primeiro lugar, o ácido úrico sérico parece estar, de facto, relacionado com o *outcome* funcional após AVC isquémico agudo ( $p = 0.008$ ), sendo um bom preditor clínico. Seguidamente, no entanto, não parece haver efeito do ácido úrico sobre a melhoria precoce em doentes recanalizados em 6 horas ( $p = 0.937$ ). Por fim, denote-se que, apesar da significância estatística da concentração do ácido úrico sérico, como preditor de melhoria tardia apenas ( $p = 0.093$ ), se aproximar do valor definido ( $p < 0.05$ ), esta não é suficiente para evidenciar uma relação causa-efeito com o *outcome* funcional dos doentes estudados, possivelmente pela presença de outros fatores clínicos potencialmente agravantes.

A análise da Tabela 1 demonstra que a recanalização em 6 horas ( $p < 0.001$ ), valores mais baixos da NIHSS de entrada ( $p = 0.019$ ), valores menores de glicémia ( $p = 0.002$ ) e

uma menor concentração de ácido úrico sérico ( $p = 0.008$ ) são bons preditores de *outcome* favorável aos 3 meses. Revelou, ainda, que a presença de fatores de risco como FA ( $p < 0.001$ ) e HTA ( $p = 0.015$ ) são indicadores de mau *outcome* funcional. O género feminino parece, à semelhança do que é referido noutros estudos (22, 23), apresentar bons resultados funcionais aos 3 meses ( $p = 0.004$ ). É de salientar, ainda, que 44, dos 77 fumadores estudados nesta análise, apresentaram bom *outcome* ( $p = 0.002$ ). Embora, por um lado, esta variável pareça representar um importante fator de risco para o *outcome* funcional, (15) este facto não é sustentado pelo benefício paradoxal do tabagismo no *outcome* funcional após AVC isquémico. (16, 17)

A análise multivariada designa a recanalização às 6 horas ( $p < 0.001$ ), a HTA ( $p = 0.013$ ) e os valores da NIHSS de entrada ( $p < 0.001$ ) como fatores independentes para o estado funcional aos 3 meses, o que permite concluir que o ácido úrico sérico não está diretamente correlacionado com um bom estado funcional aos 3 meses ( $p = 0.445$ ). Será importante sublinhar que, na população em estudo nesta análise, a HTA apresenta-se como um fator independente para o *outcome* funcional aos 3 meses, tal como foi demonstrado noutros estudos. (14, 18)

Distingue-se, na Tabela 2, que apenas a recanalização às 6 horas ( $p = 0.003$ ) se mantém como bom preditor de melhoria precoce. Apesar dos doentes que melhoram precocemente apresentarem uma média de concentração de ácido úrico plasmático ligeiramente superior aos doentes que melhoram tardiamente, ambos os grupos de doentes com desvios-padrão semelhantes, a análise mostra que os resultados não têm boa significância estatística ( $p = 0.937$ ). Portanto, o ácido úrico plasmático não tem qualquer influência em termos de melhoria precoce ou tardia.

Por sua vez, a análise representada na Tabela 3 demonstra que apenas a glicémia ( $p = 0.008$ ) e o valor da NIHSS de entrada ( $p = 0.001$ ) se mantêm como bons preditores de

melhoria tardia, comparativamente aos doentes que não apresentaram melhoria após terapêutica com rtPA.

Com base nos resultados até aqui adquiridos, conclui-se que concentrações mais elevadas de ácido úrico plasmático se associam a pior prognóstico, o que vai contra conclusões de outros estudos. (6-10) Com o intuito de explicar a causa dos resultados obtidos neste estudo, procurou identificar-se os fatores que poderão influenciar os níveis séricos de ácido úrico. A Tabela 4 permite concluir que o ácido úrico sérico é mais elevado em doentes do sexo feminino ( $p = 0.036$ ), embora estes doentes apresentem, tendencialmente, bom *outcome* funcional, o que não permite explicar os resultados obtidos. No entanto, doentes de idades mais avançadas ( $p < 0.001$ ), com HTA ( $p < 0.001$ ), com ICC diagnosticada antes do AVC isquémico ( $p < 0.001$ ) ou com FA ( $p < 0.001$ ) mostram, também, níveis elevados de ácido úrico plasmático. Ora, tanto a HTA e a FA são importantes fatores de risco de mau prognóstico após AVC isquémico agudo. (14, 18-21)

Verifica-se, então, que o ácido úrico sérico está relacionado com pior prognóstico após AVC isquémico agudo, ao contrário do que outros estudos sugerem (6-10), porque, de facto, está mais elevado em doentes com fatores de risco vascular importantes, como HTA e FA. Tendo em conta outros estudos (14, 18) e o resultado da análise multivariada desta população, a HTA é, justamente, um dos fatores que, de forma independente, afeta o *outcome* dos doentes.

Outros artigos identificam o ácido úrico como um forte preditor de mortalidade associado a doença vascular, em homens saudáveis de meia-idade, independentemente de variáveis comumente relacionadas com gota ou síndrome metabólico (24), e como um forte fator de risco para AVC. (25) Assim, o ácido úrico é, atualmente, visto tanto como um agente protetor (6-10), como um fator de risco vascular, constituindo uma contradição

importante na compreensão da sua utilidade clínica. Sugere-se, portanto, a realização de novos estudos, em bases populacionais diferentes, com o intuito de averiguar a influência do ácido úrico plasmático, bem como de outras variáveis, como a glicémia, no *outcome* funcional em doentes submetidos a terapêutica de revascularização com fibrinólise endovenosa após AVC isquémico agudo.

#### **4.1. Limitações do estudo**

Será importante salientar que uma limitação importante na avaliação dos resultados é a própria NIHSS, uma vez que nem todas as diminuições do seu *score* são significativas de melhoria efetiva, apesar de se ter definido melhoria como uma diminuição de 4 ou mais pontos na escala. Tome-se, como exemplo, um doente com um valor da NIHSS de 25 pontos que tenha descido para 21 pontos. Embora se enquadre na definição de melhoria precoce, funcionalmente, este doente continuará a apresentar importantes défices neurológicos. (11) No entanto, face aos resultados globais, que foram apresentados, esta definição de melhoria precoce não parece influenciar as conclusões do estudo.

Outras limitações do estudo são o seu carácter retrospectivo, bem como tratar-se de um estudo unicêntrico.

#### **5. Conclusão**

Com este estudo e com base na população estudada, conclui-se que a concentração plasmática de ácido úrico se correlaciona com o *outcome* funcional após AVC isquémico agudo. No entanto, esta correlação não é independente, verificando-se estar em relação

com fatores de risco vascular, nomeadamente a HTA, que constitui um importante indicador de mau prognóstico.

## **Agradecimentos**

Para terminar esta dissertação, gostaria de expressar o meu sincero agradecimento para com todas as pessoas que contribuíram para a sua realização:

Ao meu orientador de tese, Dr. José Manuel Pires Beato Coelho, pela oportunidade de realizar uma dissertação na área de Neurologia, pela incansável disponibilidade, pela qualidade da orientação prestada e pela amizade que demonstrou desde o início da elaboração deste projeto.

Aos meus pais, ao meu irmão e aos meus avós pelo absoluto amor e apoio constantes.

A todos os que, de alguma forma, contribuíram para a realização deste trabalho.



## Referências

1. Medlineplus.gov. (2018). *Ischemic Stroke: MedlinePlus*. [online] Disponível em: <https://medlineplus.gov/ischemicstroke.html> [Acesso a 27 Nov. 2017].
2. Emedicine.medscape.com. (2018). *Ischemic Stroke: Practice Essentials, Background, Anatomy*. [online] Disponível em: <https://emedicine.medscape.com/article/1916852-overview> [Acesso a 27 Nov. 2017].
3. Strokeassociation.org. (2018). *Ischemic Strokes (Clots)*. [online] Disponível em: [http://www.strokeassociation.org/STROKEORG/AboutStroke/TypesofStroke/IschemicClots/Ischemic-Strokes-Clots\\_UCM\\_310939\\_Article.jsp](http://www.strokeassociation.org/STROKEORG/AboutStroke/TypesofStroke/IschemicClots/Ischemic-Strokes-Clots_UCM_310939_Article.jsp) [Acesso a 27 Nov. 2017].
4. Buettner GR. The pecking order of free radicals and antioxidants: lipid peroxidation,  $\alpha$ -tocopherol, and ascorbate. *Arch Biochem Biophys*. 1993; 300: 535–543.
5. Becker BF. Towards the physiological function of uric acid. *Free Radic Biol Med*. 1993; 14: 615–631.
6. Chamorro, A., Obach, V., Cervera, A., Revilla, M., Deulofeu, R. and Aponte, J. (2002). Prognostic Significance of Uric Acid Serum Concentration in Patients With Acute Ischemic Stroke. *Stroke*, 33(4), pp.1048-1052.
7. Amaro, S., Urra, X., Gomez-Choco, M., Obach, V., Cervera, A., Vargas, M., Torres, F., Rios, J., Planas, A. and Chamorro, A. (2010). Uric Acid Levels Are Relevant in

Patients With Stroke Treated With Thrombolysis. *Stroke*, 42 (1, Supplement 1), pp.S28-S32.

8. Chiquete, E., Ruiz-Sandoval, J., Murillo-Bonilla, L., Arauz, A., Orozco-Valera, D., Ochoa-Guzmán, A., Villarreal-Careaga, J., León-Jiménez, C., Barinagarrementeria, F., Ramos-Moreno, A. and Cantú-Brito, C. (2013). Serum Uric Acid and Outcome after Acute Ischemic Stroke: PREMIER Study. *Cerebrovascular Diseases*, 35(2), pp.168-174.

9. Lee, S., Heo, S., Kim, J., Lee, D., Lee, J., Kim, Y., Kim, H., Koh, S. and Chang, D. (2014). Effects of Uric Acid Levels on Outcome in Severe Ischemic Stroke Patients Treated with Intravenous Recombinant Tissue Plasminogen Activator. *European Neurology*, 71(3-4), pp.132-139.

10. Chamorro, A., Obach, V., Cervera, A., Revilla, M., Deulofeu, R. and Aponte, J. (2002). Prognostic Significance of Uric Acid Serum Concentration in Patients With Acute Ischemic Stroke. *Stroke*, 33(4), pp.1048-1052.

11. Grandão, RM, *et al.* Melhoria clínica precoce após fibrinólise endovenosa no AVC isquémico agudo. 2014.

12. Brott T, Adams HP, Jr., Olinger CP, Marler JR, Barsan WG, Biller J, *et al.* Measurements of acute cerebral infarction: A clinical examination scale. *Stroke; A journal of cerebral circulation*, 1989; 20: 864-70.

13. Bamford J, Sandercock PA, Slattery J. Interobserver agreement for the assessment of handicap in stroke patients. *Stroke; a journal of cerebral circulation*. 1989; 20: 828.
14. Leonardi-Bee J, Bath PM, Phillips SJ, Sandercock PA IST Collaborative Group. Blood pressure and clinical outcomes in the International Stroke Trial. *Stroke*. 2002;33:1315–1320.
15. Shah, R. S., & Cole, J. W. (2010). Smoking and stroke: the more you smoke the more you stroke. *Expert Review of Cardiovascular Therapy*, 8(7), 917–932.
16. Lee, J.-H., Lee, J. Y., Ahn, S. H., Jang, M. U., Oh, M. S., Kim, C.-H., ... Lee, B.-C. (2015). Smoking is Not a Good Prognostic Factor following First-Ever Acute Ischemic Stroke. *Journal of Stroke*, 17(2), 177–191.
17. Kufner A, Nolte CH, Galinovic I, Brunecker P, Kufner GM, Endres M, *et al*. Smoking-thrombolysis paradox: recanalization and reperfusion rates after intravenous tissue plasminogen activator in smokers with ischemic stroke. *Stroke*. 2013;44:407–413.
18. McManus M, Liebeskind DS. Blood Pressure in Acute Ischemic Stroke. *Journal of Clinical Neurology (Seoul, Korea)*. 2016;12(2):137-146. doi:10.3988/jcn.2016.12.2.137.
19. Strandgaard, S. (1996). Hypertension and stroke. *Journal of Hypertension*, 14(supplement 3), pp.S23-S27.
20. Wolf, P., Abbott, R. and Kannel, W. (1991). Atrial fibrillation as an independent risk factor for stroke: the Framingham Study. *Stroke*, 22(8), pp.983-988.

21. Wolf, P. (1987). Atrial fibrillation: a major contributor to stroke in the elderly. The Framingham Study. *Archives of Internal Medicine*, 147(9), pp.1561-1564.
  
22. Llull, L., Laredo, C., Renú, A., Pérez, B., Vila, E., Obach, V., Urra, X., Planas, A., Amaro, S. and Chamorro, Á. (2015). Uric Acid Therapy Improves Clinical Outcome in Women With Acute Ischemic Stroke. *Stroke*, 46(8), pp.2162-2167.
  
23. Kent, D., Price, L., Ringleb, P., Hill, M. and Selker, H. (2004). Sex-Based Differences in Response to Recombinant Tissue Plasminogen Activator in Acute Ischemic Stroke: A Pooled Analysis of Randomized Clinical Trials. *Stroke*, 36(1), pp.62-65.
  
24. Niskanen, L., Laaksonen, D., Nyysönen, K., Alfthan, G., Lakka, H., Lakka, T. and Salonen, J. (2004). Uric Acid Level as a Risk Factor for Cardiovascular and All-Cause Mortality in Middle-aged Men. *Archives of Internal Medicine*, 164(14), p.1546.
  
25. Bos, M., Koudstaal, P., Hofman, A., Witteman, J. and Breteler, M. (2006). Uric Acid Is a Risk Factor for Myocardial Infarction and Stroke: The Rotterdam Study. *Stroke*, 37(6), pp.1503-1507.